Aus der Universitäts-Frauenklinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Professor Dr. Siegert)

Zur Frage der inneren Sekretion des Uterus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Erwin Bühler
aus Lahr i. Baden

Referent: Privatdozent Dr. Hauptstein

Gedruckt
im Tageblatt-Haus Coburg
1936

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Privatdozent Dr. Hauptstein
Dekan: Professor Dr. Wegner

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.

Die erste wissenschaftliche Behandlung der Frage, ob und wie weit der Uterus die Funktion der Ovarien beeinflußt, findet sich in den Abhandlungen Grammatikatis aus dem Jahre 1888. Dieser stellte nach Hysterektomie bei Frauen eigentümliche Ausfallserscheinungen fest, welche nach seiner Meinung nur als Ergebnis der Ausschaltung eines spezifisch wirkenden Organes zu denken waren.

Seitdem beschäftigte man sich mit der Lösung der Frage der Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie immer wieder, ohne daß man zu einem einheitlichen Ergebnis gekommen wäre — vielmehr teilen sich die Autoren in der Bewertung des Ausfalls der Gebärmutter für den Organismus in zwei Lager. Nach der Ansicht der einen hat die Uterusentfernung keine nachteiligen Folgen auf den übrigen Körper, insbesondere auf den Eierstock. So kommt Keitler aufgrund der Beobachtung an reichem klinischen Material und an Hand eingehender Versuche zu dem Ergebnis, daß die Ovarien nach Exstirpation des Uterus bei erhaltener Gefäßversorgung unverändert bleiben können. Klinisch beschwerdefrei bleibt nach der Uterusexstirpation ein größerer Prozentsatz von Frauen, wenn die Ovarien erhalten sind, als wenn sie mitentfernt werden. Tritt jedoch eine ovarielle Insuffizienz durch Atrophie dieses Organs ein, so ist diese nach seiner Meinung auf eine operativ gesetzte Schädigung der Gefäß- und Nervenversorgung des Ovars zurückzuführen. Ebensowenig konnten sich Mandl und Bürger auf Grund des Materials der Schautaschen Klinik von dem Auftreten besonderer Beschwerden nach Uterusentfernung überzeugen. Auch Kraul, Erdmann, Jung und Hoffmann konnten bei ihren Nachuntersuchungen ein Auftreten von Störungen nach Uterusexstirpation klinisch nicht feststellen. Maxwell, dessen Arbeit uns nur in Form eines Referats zugänglich war, kommt zu dem Schluß, daß bei Zurücklassung der Ovarien in Fällen von Uterusexstirpation die klimakterischen Beschwerden hinsichtlich Häufigkeit, Stärke und Zeitdauer durchaus denen bei normaler Menopause ähneln. Die Störungen sind größer, wenn die Ovarien mitentfernt werden, als bei Erhaltenbleiben derselben. Zurückgelassene Ovarien neigen seiner Ansicht nach nicht zu Degeneration — eine Ansicht, zu der schon früher außer Mandl und Bürger auch Holzbach gelangte, der ebenfalls eine Degeneration zurückgelassener Ovarien nicht feststellen konnte. Für etwa auftretende Funktionsstörungen nach Uterusexstirpation macht er Veränderungen im nervösen Apparat des Beckens verantwortlich. Franz glaubt schließlich auf Grund eines großen Untersuchungsmaterials, daß für das

Nichtauftreten von Ausfallserscheinungen das Erhaltenbleiben gesunder Ovarien Voraussetzung ist.

Den Ansichten dieser Autoren, die der Uterusexstirpation als Ausfall eines spezifisch innersekretorisch wirkenden Organs bestimmte Ausfallserscheinungen nicht zuerkennen, stehen die anderer zum Teil schroff gegenüber.

Fellner weist schon im Jahre 1908 darauf hin, daß im Uterus Stoffe entstehen, die auf die Tätigkeit, und besonders auf die Entwicklung der Ovarien Einfluß haben.

Pankow kommt zwar auf Grund seiner klinischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Hysterektomie keine molimina auslöst. Uterusexstirpation ist mit Kastration durchaus nicht zu vergleichen, sondern unterscheidet sich schon im klinischen Bilde besonders durch fehlenden pathologischen Fettansatz und fehlende Genitaltrophie von der Kastration. Trotzdem läßt sich das Auftreten, wenn auch geringer Störungen, nach Uterusexstirpation feststellen. „Nur leichtere Störungen im Gesamtorganismus der Frau stellen sich nach Hysterektomie ein."

Pankow kommt so zu der Auffassung „einer besonderen inneren Sekretion des Uterus".

In schärfstem Gegensatz zu den Anschauungen der oben genannten Autoren Maxwell, Keitler u. a. steht schließlich Aschner, indem er behauptet, daß die Beschwerden nach reiner Hysterektomie sogar größer sind, als wenn die Ovarien mitentfernt werden, die Frau also kastriert wird. Er billigt also dem Uterus eine ganz besondere Rolle zu. Während aber Fellner und Pankow den Wegfall einer eigenen inneren Sekretion des Uterus für die konstatierten Ausfallserscheinungen verantwortlich machen, bezieht Aschner diese Erscheinungen auf den Ausfall der exkretorischen Tätigkeit des Uterus, der nach seiner Meinung physiologischerweise die Aufgabe habe, die Stoffwechselprodukte der Ovarien auszuscheiden. Nach Hysterektomie bleibe diese „Reinigung" aus, und so komme es zu einer Vergiftung des Körpers mit diesen sogenannten Menotexinen, deren Retention sogar, wie er meint, lebensverkürzend wirken könne. Ebenso glaubte Opitz, daß der Uterus neben anderen die Funktion habe, Stoffwechselprodrukte des Ovars auszuscheiden. (zit. nach Parfsenoff). Nach Uterusexstirpation stauen sich diese nach seiner Meinung im Ovar und hemmen dessen weitere Tätigkeit. Wir sehen daraus, daß ein Teil der Autoren spezifische Ausfallserscheinungen nach Uterusexstirpation gar nicht anerkennt, ein anderer Teil diese Erscheinungen auf den Ausfall der inneren Sekretion des Uterus zurückführt, wieder andere im Uterus ein Ausscheidungsorgan für die Stoffwechselprodukte der Ovarien sehen —.

Zum Teil ist diese Gegensätzlichkeit sicherlich durch eine verschiedene Deutung der subjektiven Angaben der operierten Patientinnen

bedingt. In der richtigen Erkenntnis, daß in der wissenschaftlichen Verwertung solcher subjektiven Angaben eine große Gefahr liegt, hat man frühzeitig eine objektive Klärung der Frage durch das Tierexperiment zu erreichen versucht. Man muß sich dabei immer dessen bewußt sein, daß Ergebnisse bei Tierversuchen nicht ohne weiteres auf Vorgänge beim Menschen übertragen werden dürfen, da die Reaktionen beim Menschen noch weit komplizierter sind — man denke nur an psychische Alterationen etc., die im Tierexperiment nur schwer faßbar sind, wie ja auch Werth schon hervorhob, daß gerade die Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie „eine spezifisch menschliche Eigentümlichkeit" seien. Da sich unsere Untersuchungen auf tierexperimentelle Forschungen beziehen, scheint uns ein Bericht über die einschlägige Literatur nötig.

Auffallend, weil im Gegensatz zu seinen klinischen Erfahrungen, sind die Tierversuche Grammatikatis'. Er stellte experimentell fest, daß die Ovarien bei Kaninchen nach Uterusexstirpation keine Störungen in ihrer Funktion aufwiesen, vielmehr ihre Tätigkeit noch jahrelang fortsetzten. Zu denselben Ergebnissen gelangten Mandl und Bürger. Auch Wyserbeck und de Jongh fanden bei Mäusen, daß die Uterusexstirpation auf die innere Sekretion des Ovars keinen Einfluß habe. Nach unseren Erfahrungen sind die Schlüsse schon deshalb nicht stichhaltig, da sie nach einer zur kurzen Beobachtungszeit gezogen, und Ovarialveränderungen erst später zu erwarten sind.

Alle übrigen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, stellten fest, daß die Uterusextirpation nicht ohne Folgen auf Brunstverlauf und die anatomisch faßbaren Veränderungen der Ovarien bei den Versuchstieren bliebe.

So zahlreich die Untersucher sind, so groß ist auch die Verschiedenheit ihrer Beobachtungen und Ergebnisse, die sich auf Veränderungen sowohl an Follikeln, als auch Corpora lutea, interstitiellem Gewebe und Scheidenzyklus bezogen.

Lindig konnte an den Ovarien nach Uterusexstirpation bei Kaninchen und Meerschweinchen aufgetriebene Follikel und eine überstürzte Reifung derselben in den ersten Monaten nach der Exstirpation beobachten, während später diese überstürzte Reifung wieder abnahm. Einen ähnlichen Befund erhob Zimmermann an seinen uterusexstirpierten Kaninchen. In den zurückgelassenen Ovarien fand er große Follikelcysten und Follikelhaematome. Auch Takakusu macht die Beobachtung, daß nach Entfernung des Uterus der Sprung zahlreicher Follikel und die Atresie der nicht geplatzten eintritt, sodaß in späteren histologischen Bildern Follikel fast vollständig fehlen, und die noch vorhandenen cystisch entartet sind. Anstelle der Follikel beobachtete Takakusu eine sehr starke Vermehrung der Corpora lutea. Auch in den Versuchen Winters kam es zu anatomischen Veränderungen der Ovarien in Form von Vermehrung

der Corpora lutea. Loeb sah bei Meerschweinchen nach Uterusexstirpation, daß dieselbe zu einem längeren Leben des Corpus luteum (bis zu 60 bis 80 Tagen) führt, während Watrin und Brabant nach Unterusexstirpation bei Kaninchen keine Persistenz der bestehenden Corpora lutea fanden. Vielmehr verwandelten sich nach ihren Versuchen die Eierstöcke nach kurzer Zeit in eine große Masse von interstitiellen Zellen.

Auch andere Autoren beobachteten eine Vergrößerung der sogenannten „interstitiellen Drüse". Zimmermann sah neben den Follikelcysten eine starke Vermehrung des interstitiellen Gewebes, die später in eine allgemeine Degeneration des Ovars überging. Ebenso fanden Winter und Parfenoff eine starke Vergrößerung der interstitiellen Drüse, während Takakusu am interstitiellen Gewebe weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht eine Veränderung beobachtete.

So verschieden die beobachteten Veränderungen am Ovar waren, so different sind auch die Beobachtungen des Scheiden-cyklusablaufs nach der Uterusexstirpation gewesen. Während Wyserbeck und de Jongh, wie schon oben ausgeführt, keine Abweichungen von der Norm fanden, sah Winter Unregelmäßigkeiten im Cyklusverlauf eintreten. Parfenoff stellte fest, daß nach Uterusexstirpation der Cyklus erst regelmäßig weiterlief, später aber die Intervalle länger wurden, umsomehr, je länger die Exstirpation zurücklag.

Einige der Autoren sind in ihren Versuchen noch einen Schritt weitergegangen, und implantierten den unteruslosen Tieren nach einer gewissen Zeit wieder einen Uterus, um die Wirkung des wiederzugeführten hypothetischen Uterushormons zu untersuchen. Zimmermann und Takakusu sahen nach Reimplantation eines Uterus, daß sich dadurch die Veränderungen und die Degeneration des Ovars, wenn nicht rückgängig machen, so doch aufhalten ließen.

Im Gegensatz dazu konnte Winter durch Reimplantation von Uterusgewebe keinen Erfolg inbezug auf Cyklusveränderungen und anatomisches Verhalten der Ovarien feststellen.

Aus der Vielgestaltigkeit der Beobachtungen folgt naturgemäß auch deren verschiedenartige Deutung.

Zimmermann folgert z. B. aus seinen Versuchen, daß der normale Uterus einen stimulierenden Einfluß auf die Ovarien ausübe, und daß mit Wegfall dieses Einflusses daher die Ovarien ihre physiologische Tätigkeit einstellen und degenerieren. Takakusu ist der Ansicht, daß das hypothetische Hormon des Uterus die Bildung der Gelbkörper hemmt. Schon vorhandene Gelbkörper würden durch das Hormon „aufgelöst". Loeb zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß der Uterus das Leben des Corpus luteum verkürzt.

Eine gesonderte Besprechung glauben wir Fellners Versuchen widmen zu müssen, da er zum erstenmale den Versuch unternimmt, die Wirkung des hypothetischen Uterushormons durch Implantation von

Uterusteilen zu klären. Dieser und vor ihm schon Loeb beobachteten nach Uterusexstirpation bei infantilen Tieren ein früheres Auftreten von Schollenstadium und Corpura lutea, Fellner führt das frühere Auftreten des Cyklus auf eine stärkere Produktion von Hypophysenvorderlappenhormon zurück, die dann die Bildung der Corpora lutea hervorrufe. Da nun aber weiterhin Fellner bei Mäusen mit Daueroestrus nach Implantation von Uterus-Stückchen Hemmung des Oestrus beobachtete, zieht er den Schluß, daß der Uterus eine Substanz enthalte, die die Corpus luteum-Bildung hemmt, da sich gleichzeitig kein Corpus luteum fand. Dieser Schluß erscheint uns gewagt, da Daueroestrus bei Mäusen kein normaler Vorgang ist, und es u. E. nicht angeht, anormale Zustände zur Untersuchung physiologischer Beziehungen heranzuziehen, weil ein veränderter, um nicht zu sagen, kranker Organismus, sicher anders reagiert, als ein gesunder mit physiologischen cyklischen Veränderungen. Brauchbar und für unser Thema wichtiger erscheint uns die Feststellung Fellners, im Uterushormon einen Stoff nachgewiesen zu haben, der die gleiche biologische Wirkung wie das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappen besitzt. Wir werden später sehen, welches Ergebnis unsere eigenen Untersuchungen in dieser Richtung ergeben haben. Im Vorstehenden haben wir den Versuch gemacht, über das einschlägige Schriftwesen kurz zu berichten und wollen nun zur Beschreibung unserer eigenen Untersuchungen übergehen.

Zunächst legten wir uns zur Klärung unserer Arbeitshypothese „der Uterus als innersekretorisches Organ" die Frage vor, ob er das zuerst bekannte weibliche Sexualhormon, das Follikelhormon, enthalte, und untersuchten zu diesem Zwecke:

Die Wirkung der Uterusimplantation auf die Scheidenschleimhaut kastrierter reifer Ratten.

Durch vorausgegangene 3—4 wöchentliche tägliche Untersuchungen als normalcyklisch erkannte, geschlechtsreife Tiere wurden kastriert und in den vier Wochen nach der Kastration täglich Scheidenabstriche vorgenommen. Die Scheidenschleimhaut zeigte das Bild des Ruhestadiums (Diöstrus). Diesen Tieren wurden Uteri verschiedener Stadien des Scheidencyklus implantiert. Zuerst wurde jedem Tier ein Uterus in die Muskulatur des Oberschenkels eingenäht. Als sich aber darnach oft Eiterung zeigte, und damit das Resultat in Frage gestellt war, gingen wir zur intraperitonealen Implantation über, zumal diese mindestens ebenso gute, wenn nicht bessere Resorptionsmöglichkeiten bietet. In der ersten Serie wurde je ein Uterus implantiert. Der Implantationseffekt war dabei unsicher — deshalb gingen wir zur Implantation zweier Uteri über (2. Serie), deren Spendertiere sich zur Zeit der Uterusexstirpation im gleichen Scheiden-Cyklusstadium befanden.

Tabelle I:

Wirkung der Uterusimplantation auf den Scheidenabstrich kastrierter Ratten.

	Lfd. Nr.	Stadium des impl. Uterus	Ergebnis im Scheidenabstrich d. kastrierten Ratte
Serie 1: Implant. von je 1 Uterus	Rk 1	Oestrus	Schollen
	Rk 4	„	ca. 50—55 % kernh. Epith.
	Rk 5	„	ca. 40 % kernh. Epith.
	Rk 8	„	geringe Zunahme kernh. Epith.
	Rk 2	Prooestrus	teils kernh. Epith., teils Schollen
	Rk 7	„	20 % Schollen, 30 % kernh. Epith.
	Rk 3	Metoestrus	Zunahme der kernh. Epith.
	Rk 6	„	kernh. Epith. vereinzelt Schollen
Serie 2: Implant. von je 2 Uteri	Rk 9	Oestrus	kernh. Epith. vereinzelt Schollen
	Rk 11	„	ca. 50 % Schollen
	Rk 12	„	Zun. v. kernh. Epith. und Schollen
	Rk 16	„	Schollen u. kernh. Epith.
	Rk 13	Prooestrus	50 % Schollen, sonst. Epith.
	Rk 15	„	Schollen, teilw. Epith.
	Rk 5b	„	kein Erfolg — Dioestrus
	Rk 10	Metoestrus	Schollen, sonst. Epith.
	Rk 14	„	geringe Zunahme von Epith.
	Rk 17	„	Schollen

Als Ergebnis beider Serien zeigte sich, daß der Uterus offenbar einen Stoff enthält, der die Scheidenschleimhaut im selben Sinne wie das Brunst auslösende Follikelhormon verändert. Um gleichzeitig die Frage zu klären, ob der Gehalt an dieser Brunst auslösenden Substanz in den verschiedenen Cyklusstadien, in denen der Uterus entnommen wurde, verschieden groß ist, haben wir vergleichsweise in den beiden Serien Uteri aus den verschiedenen Cyklusstadien implantiert. Bei Implantation nur *eines* Uterus (1. Serie) zeigte sich, daß die Uteri, die zur Zeit des Oestrus exstirpiert waren, die größte Wirksamkeit zu haben scheinen, insofern, als nach deren Implantation im Scheidenabstrich der kastrierten Ratte die Zeichen der Brunst oder des herannahenden Oestrus am stärksten auftraten. Bei Implantation je zweier Uteri stellte sich aber heraus, daß die im Metoestrus exstirpierten Uteri eine ebenso starke Wirkung auf die Vaginalschleimhaut der kastrierten Ratte ausübten, wie die Uteri, deren Spenderinnen zur Zeit der Exstirpation im Oestrus waren. Auch die Prooestrusuteri zeigten eine Wirkung, die aber nicht so stark war wie die der Uteri des Oestrus oder gar des Metoestrus.

Wir wissen, daß das Schollenstadium im Vaginalabstrich durch die Wirkung des Follikelhormons zustandekommt. Nachdem wir mit

Uterusimplantation reines Schollenstadium in der Scheide kastrierter Ratten erzielten, müssen wir annehmen, daß der Uterus Follikelhormon enthält. Bevor wir nun über die weiteren Untersuchungen berichten, möchten wir mit diesem Befund gleich die Frage aufwerfen, ob das im Uterus nachgewiesene Follikelhormon in ihm selbst gebildet, oder das im Ovar gebildete Hormon nur im Uterus gespeichert und evtl. durch den Uterus ausgeschieden wird. Für die letztere Annahme spräche vor allem der Befund R. T. Franks und Goldbergers, die beim Menschen im Menstrualblut eine siebenmal größere Menge Follikelhormon nachweisen konnten als im strömenden Venenblut. Bezüglich der Speicherungsfrage käme vielleicht in Betracht, daß die besonderen anatomischen Verhältnisse der Ratte eine Rolle spielen. Es finden sich nämlich in der Ratte insofern anatomische Eigentümlichkeiten, als bei ihr der Weg Ovar — Tube — Uterus nicht wie beim Menschen durch die freie Bauchhöhle gewissermaßen unterbrochen ist, sondern durch Ausbildung einer besonderen Ovarialtasche, die den Abschluß gegen die Bauchhöhle darstellt, ein geschlossenes System bildet, in dem das durch den Follikelsprung frei gewordene Follikelhormon vom Ovar durch Ovarialtasche und Tube in den Uterus gelangt und dort also auch gespeichert werden kann. Für ein direktes Abfließen des Follikelinhaltes nach dem Sprung der Follikel in den Uterus spricht auch das Ergebnis der Versuche, die wir zur Klärung der Frage über die Speicherung des Follikelhormons im Uterus unternommenn haben. Wir fanden nämlich, daß nach der zum Zweck der Uterusexstirpation am ovariellen Tubenende gesetzten Ligatur sich bei der Mehrzahl der Tiere (s. unten) eine Flüssigkeitsansammlung in der Ovarialtasche findet, die, wie unten nachgewiesen wird, Follikelhormon enthält. Anreicherung von Follikelhormon und Flüssigkeitsansammlung in der Ovarialtasche nach Unterbindung (Kok, Winter) oder Durchtrennung (Takakusu) der Tuben lassen aber vermuten, daß das im Ovar gebildete und durch Ovarialtasche und Tube zum Uterus gelangte Follikelhormon von diesem gespeichert und ausgeschieden wird, und somit das Follikelhormon außer auf dem Blutwege auch auf dem oben beschriebenen Weg zum Uterus und dort zur Wirkung kommt. Es läßt sich ferner leicht denken, daß auch ohne Berücksichtigung der meschanischen Abflußbehinderung, nach Uterusexstirpation dasjenige Organ fehlt, welches normalerweise die Aufgabe hat, das Follikelhormon auszuscheiden und deshalb nach Fortfall des Uterus durch Exstirpation ein Mißverhältnis zwischen Follikelhormonbildung und Ausscheidung entsteht, und sich infolgedessen die Ovarialtasche stetig vergrößert, wie das Experiment es zeigt. Ohne endgültig zur Frage des Ursprungs des im Uterus nachgewiesenen Follikelhormons Stellung nehmen zu wollen, glauben wir doch am ehesten, daß das im Uterus nachgewiesene Follikelhormon wohl nur in ihm gespeichert wurde. Weitere Untersuchungen zu dieser Fragstellung sind noch im Gang.

Wirkung der Uterusexstirpation bei ausgewachsenen geschlechtsreifen Ratten, die 1—2mal geworfen hatten.

Ratte Nr.	Tag der Uterus-Exstirp.	Erster Oestrus nach .. Tagen	Häufigkeit des Schollenstadiums (normal alle 4 Tage 1 untersucht)			d. s. Mon. p. op.	Datum der Ovarektomie	Vorkommen v. Flüssigkeit in der Ovarialtasche	Histologischer Befund der Ovarien
			in ersten 3 Mten. p. op.	v. 3. 11. 33 b. 18. 11. 33	v. 9. 1. 34 b. 15. 1. 34			r + l	
4	30. 6. 33	10	alle 4 Tg	häufiger	häufiger	6½	27. 2. 34	r + l	Corpora lutea sind überall sehr zahlreich vorhanden, im Schnitt fast die doppelte Zahl als normal (16—18). Reife Follikel sind überall vorhanden. Zwischengewebe oft stark vermehrt (durch Reste zugrundegegangener corpora lutea).
14	27. 6. 33	24	„ „ „	normal bis	leicht vermehrt	6	21. 2. 34	+ +	
16	22. 7. 33		„ „ „	häufiger	häufiger	5	21. 2. 34	+ +	
18	10. 5. 33	16	„ „ „	„	fast Daueroestr.	8	22. 2. 34	+ +	
19	30. 6. 33	18	„ „ „	„	„ „	6	22. 2. 34	+ —	
25	21. 7. 33		„ „ „	Daueroestr.	„	5	30. 1. 34	+ +	
28	27. 6. 33	14	„ „ „	häufiger	häufiger	6	20. 2. 34	+ +	
34	27. 5. 33		„ „ „	„	fast Daueroestr.	5	19. 2. 34	+ +	
36	25. 4. 33	18	„ „ „	„	„ „	8	19. 2. 34	+ +	
38	21. 8. 33		„ „ „	„	häufiger	4	21. 2. 34	+ +	
6	13. 5. 33	13	„ „ „	„	„	8	21. 2. 34	— —	
9	24. 4. 33	16	„ „ „	„	„	8	21. 2. 34	— —	
20	3. 5. 33	8	„ „ „	„	„	8	21. 2. 34	— —	
24	23. 8. 33		„ „ „	„	f. Daueroestr.	4	21. 2. 34	— —	
22	25. 9. 33		„ „ „	„	etw. häufiger	3	21. 2. 34	— —	
27	20. 4. 33		„ „ „	„	„ „	7	24. 1. 34	— —	
40	19. 7. 33		„ „ „		häufiger	5	19. 2. 34	— —	
5	11. 7. 33		„ „ „	/	seltener	6	21. 2. 34	+ +	
13	10. 7. 33	8	„ „ „	etw. häufiger	kein Oestrus	6	26. 1. 34	+ +	
15	13. 5. 33	16	„ „ „	seltener	1 mal Oestrus	8	26. 2. 34	+ —	
31	23. 8. 33		„ „ „	/	sehr wenig	4	21. 2. 33	+ —	
33	21. 8. 33		„ „ „	/	„ „	4	21. 2. 34	+ +	
8	2. 5. 33	4	„ „ „	häufiger	wenig	8	1. 3. 34	- —	
10	10. 5. 33	16	„ „ „	seltener	sehr wenig	8	26. 2. 34	— —	
11	27. 5. 33		„ „ „	„	kein Oestrus	7	22. 2. 34	— —	
32	5. 9. 33		„ „ „	/	wenig	4	21. 2. 34	—	
17	11. 7. 33	15	„ „ „	seltener	kein	6	+		
26	18. 7. 33		„ „ „	f. Daueroestr.	wenig Oestrus	5	+		
30	21. 4. 33	23	„ „ „	seltener	wenig	7	+		

Wir kommen nun auf die oben erwähnten Versuche Fellners zurück, durch die er angeblich bereits im Uterus einen Stoff von derselben biologischen Wirkung nachwies, wie sie das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens besitzt. Zur Nachprüfung seiner Versuche implantierten wir infantilen Ratten Uteri geschlechtsreifer Tiere. Die Ergebnisse sind u. E. mit Vorsicht zu bewerten. Wir fanden im Abstrich zwar Schollen, aber erst nach 9—16 Tagen, also zu einer Zeit, zu der die Tiere so alt und schwer geworden waren, daß es sich bei den Scheidenschleimhautveränderungen um den Ausdruck des Beginns der Geschlechtsreife, also der ersten normalen Brunst handeln kann. In den Ovarien fanden wir ganz beginnende Eireifung, keine Luteinisierung der Follikel, keine Corpora lutea. Die Annahme Fellners über den Gehalt des Uterus an gunadotropem Hormon des Hypophysen-Vorderlappens scheint uns noch nicht hinreichend bewiesen.

Wir beschritten nun zur Lösung der uns gestellten Aufgabe den umgekehrten Weg, d. h. wir beobachteten:

Die Wirkung der Exstirpation des Uterus auf den Scheidencyklus und das Ovar der geschlechtsreifen Ratte.

Zur Uterusexstirpation wurden nur solche Tiere verwendet, die bei 2—3 wöchiger Untersuchung in täglichen Scheidenabstrichen einen normalen 4 bis höchstens 5 tägigen Cyklus aufwiesen. Der Uterus wurde in Aethernarkose nach Unterbindung der Scheide, der Uterusgefäße und der Tuben vorsichtig entfernt, möglichst ohne den Tubenrest oder das Ovar herauszuziehen, um traumatische Schädigungen des letzteren zu vermeiden. Takakusu schon warnte vor diesen Schädigungen und hat deshalb auf alle Unterbindungen verzichtet. Führt man diese jedoch schonend genug aus, so bleiben auch hier direkte Schädigungen des Ovars aus, und man vermeidet außerdem die sonst nicht unerhebliche Blutung. Nach 10—12 Tagen war die Bauchwunde meist primär geheilt.

Nach der Uterusexstirpation wurde 2—3 Monate lang der Scheidenabstrich untersucht, um das weitere Verhalten des Cyklus zu beobachten. Nach einem Ruhestadium von durchschnittlich 14—16 Tagen nach der Uterusexstirpation setzte bei fast allen Tieren der normale Cyklus wieder ein. Bei zweien trat das erste Schollenstadium sogar erst nach 23 bzw. 24 Tagen wieder ein. Nach dem ersten Oestrus verlief der Cyklus weiterhin vollkommen normal in 4—5tägigem Wechsel. Um eine Beeinflussung des Ergebnisses durch den dauernden Reiz des Abstreichens zu vermeiden, wurden ca. 3 Monate post op. die Scheidenabstriche abgebrochen und nach 2—3 Monaten Pause wiederum 15 Tage lang täglich ausgeführt. Von insgesamt 29 Tieren zeigten dann 20 eine Verlängerung des Oestrus, steigend von normaler bis zur Dauerbrunst. Nur bei 5 Tieren trat eine Verkürzung des Oestrus ein.

Zwei Monate später, d. h. 6—8 Monate nach der Uterusexstirpation (s. Tab.) trat eine kleine Veränderung ein, derart, daß nur noch 17 Tiere ein verlängertes Schollenstadium und damit verkürzte brunstfreie Intervalle aufwiesen. Auch hier zeigten sich graduelle Verschiedenheiten vom normalen 4—5tägigen Cyklus bis zum 14—16tägigen. Dabei spielte der Zeitraum nach der Uterusexstirpation keine Rolle, zeigten doch manche Tiere dieselben Veränderungn im Cyklus schon nach 4—5 Monaten, wie sie bei andern erst nach 8 Monaten in Erscheinung traten.

Zusammenfassend läßt sich über das Verhalten des Scheidencyklus nach Uterusexstirpation sagen, daß derselbe nach einem gewissen Ruhestadium wieder einsetzt und weiterhin 2 bis 3 Monate normal bleibt. Nach 4 bis 5 Monaten zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle eine Verlängerung der Oestren, die dann später in zunehmendem Maße einer Abkürzung Platz macht.

Das Aussetzen des Cyklus nach der Operation ist u. E. nicht auf den plötzlichen Ausfall irgend eines innersekretorischen Stoffes zurückzuführen, sondern beruht wohl auf einer unmittelbaren Schädigung des Organismus durch die Operation selbst. Nach diesem ersten Aussetzen des Scheidencyklus post. op. tritt dann, wie wir sahen, in den folgenden 2 bis 3 Monaten der normale Cyklus wieder auf, was auch Wyserbeck und de Jongh an Mäusen und Parfenoff an Ratten gefunden haben. Zunächst bleibt also offensichtlich der Ausfall der angenommenen innersekret. Funktion des Uterus ohne Einfluß auf den Scheidencyklus. Dagegen sind in derselben Zeit (d. h. nach 2 bis 3 Monaten) deutliche Veränderungen an den Ovarien zu sehen. Es zeigte sich nämlich, daß trotz der normalen Scheidencyklen eine vermehrte Follikelreifung und dementsprechend verstärkte Corpus luteum-Bildung statthat. Es scheinen bei jeder Brunst ungefähr die doppelte Anzahl von Follikeln zu reifen und sich dann in corpora lutea umzuwandeln. Später, etwa nach 3 bis 4 Monaten macht sich dann der Uterusausfall auch im Vaginalabstrich bemerkbar, in Form von Häufung bzw. Verlängerung der Brunststadien bei den meisten Tieren. Bei der letzten Untersuchung (6—8 Monate nach Uterusexstirpation) zeigten schon weniger Tiere vermehrtes Auftreten von Brunsterscheinungen, wie auch im allgemeinen eine deutliche Neigung zur Abnahme der Schollenstadien, also zu verlängerten Intervallen, auffallend war. Auf diese Tatsache, daß nach Uterusexstirpation die Brunsterscheinungen erst häufiger sind, um späterhin abzunehmen, hat, wie oben erwähnt, schon Lindig hingewiesen, allerdings ohne dafür eine befriedigende Erklärung geben zu können.

Bei der histologischen Untersuchung der Ovarien konnte bei den Tieren, die häufigere bzw. verlängerte Oestrusstadien zeigten, eine vermehrte Follikelreifung festgestellt werden, während bei den anderen Tieren entsprechend den verlängerten Intervallen reife Follikel seltener waren. Es traten hier sogar Degenerationserscheinungen auf,

bis zur bindegewebigen Entartung des ganzen Organs. Allen gemeinsam aber war eine starke Vermehrung der Corpora lutea, am stärksten bei den Tieren mit vermehrtem Auftreten von Oestrus, so daß im Schnitt als Folge der gesteigerten Follikelreifung ca. 15—19 Corpora lutea zu sehen waren, viele davon in Rückbildung begriffen. Auffallend ist jedenfalls die starke Zunahme der Corpora lutea und ihre schlechte Rückbildungstendenz.

Auf Grund gleicher Untersuchungsergebnisse haben Takakusu, Fellner, Parfenoff und andere angenommen, daß der Uterus eine Substanz enthalte, welche die Bildung der Corpora lueta verhindere und zur Rückbildung bereits vorhandener beitrage. Zur Kontrolle der Richtigkeit dieser Annahme reimplantierten wir den uteruslosen Tieren wieder einen Uterus, und stellten in Uebereinstimmung mit Winter fest, daß die Anzahl der Corpora lutea dieser Tiere nach Uterusimplantation nicht abnahm.

Das Zwischengewebe der Ovarien schien auf den ersten Blick stark vermehrt zu sein. Bei näherer Untersuchung zeigte sich aber, daß ausgedehnte Gebiete der zunächst als Zwischengewebe angesprochenen Ovarialteile Fettfärbung aufwiesen. Wir glauben daher, daß es sich hier überhaupt nicht um Zwischengewebe, sondern um Reste rückgebildeter Corpora lutea gehandelt hat.

Die Frage der interstitiellen Drüse als innersekretorisches Organ und ihre Vergrößerung nach Uterusexstirpation (Zimmermann, Parfenoff, Winter u. a.) ist gerade in letzter Zeit wieder häufig diskutiert worden. Ohne näher darauf eingehen zu wollen, geben wir doch auf Grund unserer Erfahrungen zu bedenken, ob nicht vielleicht auch die von obigen Autoren angenommene Vermehrung des interstitiellen Gewebes nur eine scheinbare ist, und es sich in Wirklichkeit zum großen Teil lediglich um Reste rückgebildeter Corpora lutea handelte.

Als weiterer Befund konnte bei der Mehrzahl der Tiere (15 von 26) bei der Exstirpation der Ovarien eine eigenartige Flüssigkeitsansammlung in der Ovarialtasche beobachtet werden. Diese Flüssigkeit betrug oft bis zu je 0,8 ccm, war teils klar, teils blutig bis schokoladebraun gefärbt. Wir haben diese Flüssigkeit in der Annahme, daß es sich dabei um den Inhalt geplatzter Follikel handele, auf ihre biologische Wirksamkeit an kastrierten Mäusen untersucht. Sie ergab den positiven Allen-Doisy-Test; der Inhalt der Ovarialtaschen war also Follikelhormon.

In wie weit die anderen innersekretorischen Drüsen an diesen Veränderungen nach Uterusexstirpation beteiligt sind, läßt sich vorerst nicht entscheiden. Daß jedoch auch sie durch den Uterusausfall in ihrer Funktion gestört sind, läßt sich aus dem Verhalten des Allgemeinzustandes der Tiere unserer Versuchsreihe vermuten. Die Tiere, die sich zunächst von der Operation gut erholt hatten, magerten später zusehends ab, nach 6—8 Monaten waren bereits drei von 29 unter den Zeichen der allgemeinen Kachexie eingegangen. Das Fell der be-

treffenden Tiere wurde struppig, und die Haare begannen auszugehen. Im Scheidenabstrich war bei den 3 Tieren gar kein oder nur selten Oestrus nachweisbar.

Das Gesamtergebnis dieser Versuchsreihe ist also, daß die Uterusexstirpation eine gesteigerte Follikelreifung und Follikelsprung, dadurch ein vermehrtes Auftreten von Corpera lutea nachsichzieht. Später tritt an Stelle der gesteigerten Follikelreifung und Corpus luteum-Bildung eine allmählich zunehmende Degeneration des Ovars.

Es erhob sich nun die Frage, an welchem Organ dieser Uterusstoff angreift, der die oben beschriebenen Erscheinungen macht. Greift er am Ovar selbst an? Oder wirkt er auf die Hypophyse? Oder beeinflußt er nur hemmend die Wirkung des richtig gebildeten Hypophysenvorderlappenhormons am Ovar? Zur Klärung dieser Frage haben wir folgende Versuche unternommen:

Implantationseffekt von Hypophysen uterusloser Tiere bei infantilen Ratten.

Die Wirkung von Hypophysen reifer Ratten auf das Ovar infantiler Ratten ist nach den Untersuchungen Siegerts bekannt. Er fand, daß der Hormongehalt der Hypophyse in den verschiedenen Stadien des Cyklus verschieden ist, daß während der Cyklusruhe, im Dioestrus, die Hypophyse am meisten und zur Zeit der Brunst am wenigsten gonadotropes Hormon enthält.

Wir implantierten nun die Hypophysen von uteruslosen reifen Ratten aus dem vorigen Versuch infantilen Ratten intraperitoneal, um ihre Wirksamkeit, d. h. ihren Gehalt an gonadotropem Hypophysenvorderlappenhormon am infantilen Ovar zu prüfen. Um die Fehlerquelle des verschiedenen Hormongehalts in den verschiedenen Cyklusstadien auszuschalten, implantierten wir nur Hypophysen aus dem Oestrusstadium der Spendertiere. Nach intraperitonealer Implantation der Hypophysen wurden die infantilen Tiere nach 5 Tagen getötet und die Ovarien histologisch untersucht, zur Kontrolle wurden die Hypophysen von zwei gleichaltrigen nicht vorbehandelten Ratten aus demselben Cyklusstadium implantiert. Bei diesen mit Kontrollhypophysen behandelten infantilen Ratten zeigte sich im Ovar eine große Anzahl reifender Follikel, von denen zahlreiche eine vom Follikelrand, also von der Theka interna aus fortschreitende Luteinisierung aufwiesen. Die Hypophysen (46—48) der Tiere, deren Uterus vor 3 Monaten exstierpiert wurde, zeigten eine weit schwächere luteinisierende Wirkung. Ebenso zeigten die Hypophysen der anderen Versuchstiere alle, mit Ausnahme von der R 19, die eine etwas stärkere Wirkung hatte, einen geringeren Effekt, als die Hypophysen der Kontrolltiere, ihr Gehalt an gonadotropem Hormon war also geringer. Wenn auch der Unterschied bei einzelnen nicht sehr groß war, so war er doch deutlich.

Tabelle III:

Implantationseffekt von Hypophysen uterusloser Ratten bei infantilen Ratten.

Infant. Ratte Nr.	Gewicht in Gr.	Hypophyse von Ratte Nr.	Zeit nach der Uterus-Entfernung	Wirkung am Ovar der infant. Ratte
38	38	38	4¾ Monate	ganz beginnende Eireifung, aber keine Luteinisierung
39	41	7x	—	reichl. reifende Follikel, die meisten mit vom Rande her fortschreitender Luteinisierung
45	35	35x	—	
40	30	19	6½ Monate	Zahlreiche reifende Follikel, fast alle mit vom Rande fortschreitender Luteinisierung (stärker)
41	41	6	8 Monate	reif. Foll. geringere Luteinis. nur wenige Foll. zeigen Luteinis. reichl. Follikelreifung mit teilw. Luteinisierung
42	30	15	8 „	
44	35	4	6½ „	
43	35	10	8 Monate	reichl. reif. Foll., fast keine oder wenig Luteinisierung der Follikel
46	32	51	3 „	
47	30	52	3 „	
48	35	53	3 „	

x = normale gleichaltrige Ratten.

Hormongehalt und Hormonproduktion gehen aber wie bei anderen innersekretorischen Drüsen (Schilddrüse), auch bei der Hypophyse nicht parallel, wissen wir doch, daß gerade in der stark Hormon produzierenden Schwangerschaftshypophyse weniger Hormon biologisch nachweisbar ist, als in einer normalen Hypophyse. Es ist hierbei vielleicht durch irgend welche, bis jetzt noch unklare Zusammenhänge die Abgabe des gonadotropen Hormons an den Kreislauf erleichtert. Andererseits aber sehen wir an den Versuchen von Evans und Simpson bei den Hypophysen der Tiere, deren Ovarien entfernt wurden, bei denen also das Erfolgsorgan für das gonadotrope Hormon fehlte, einen größeren Hormongehalt, als er unter normalen Bedingungen vorkommt. Kallas glaubt in seinen Parabioseversuchen kastrierter infantiler Tiere mit normalen Infantilen in dem früheren Auftreten der Brunst beim normalen Tier den Beweis dafür zu sehen, daß die Hypophyse des kastrierten Tieres eine stärkere Hormonproduktion besitze. Wir möchten aber eher annehmen, daß hier vielleicht eine quantitative Verschiebung im Verhältnis Hypophyse zu Ovar vorliegt, insofern in den Kallasschen Versuchen die Hypophysen zweier Tiere, deren Wirkung einzeln zu gering ist, um eine Brunst hervorzurufen, gemeinsam nun auf die Erfolgsorgane eines Tieres wirken und deshalb durch die doppelte Menge gonadotropen Hormons die Brunst ausgelöst wird. Auch Schulcz weist darauf hin, daß der größere Hormongehalt der

Hypophysen kastrierter Tiere kein unbedingter Beweis dafür ist, daß die aus der hemmenden Wirkung befreite Drüse mehr Hormon bildet. Der größere Hormongehalt der Hypophysen kastrierter Tiere beruht u. E. eher auf einer Stauung des Hormons am Orte seiner Bildung, hervorgerufen durch den Ausfall eines Erfolgsorgans. Andererseits halten wir aber einen geringeren Hormongehalt ebensowenig für einen unbedingten Beweis für eine geringere Hormonproduktion, sondern sehen darin den Ausdruck für eine vermehrte oder vielmehr für eine erleichterte Abgabe des Hormons an den Kreislauf. Ein geringerer Hormongehalt kann aber auch ebensogut durch eine beginnende Atrophie des Vorderlappens bedingt sein, wie wir dies für die Hypophysen von R 15 und R 10 annehmen möchten, da die Ovarien, besonders der letzteren, schon starke Degeneration, teils bindegewebiger Natur zeigten, und Brunsterscheinungen im Vaginalabstrich dieser beiden Tiere äußerst selten auftraten. Wollte man aber annehmen, daß dieses seltene Zustandekommen der Brunst bei diesen Tieren lediglich auf einer primären Ovariendegeneration beruht, dann müßten doch ihre Hypophysen einen relativ starken Hormongehalt aufweisen, etwa gleich dem der Hypophysen kastrierter Tiere. Es bleibt also nur die Erklärung, daß diese Hypophysen in Degeneration begriffen sind und ihre Hormonproduktion herabgesetzt ist.

Wir möchten aus diesen Versuchen den Schluß ziehen, daß die Uterusexstirpation den Ausfall eines Stoffes bedingt, der sonst im Stande ist, die Ausschwemmung des Hypophysenvorderlappenhormons zu verhindern, bzw. seine Wirkung auf das Ovar zu regeln.

Zur Klärung der oben erwähnten Wege unternehmen wir als letzten folgenden Versuch:

Vermag der implantierte Uterus die luteinisierende Wirkung künstlich zugeführten Hypophysenvorderlappenextraktes am Ovar des infantilen Tieres zu hemmen?

Verwendet wurde zu diesen Versuchen ein uns von Herrn Dr. Löser vom pharmakologischen Institut in Freiburg i. Brsg. freundlicherweise zur Verfügung gestelltes Acetontrockenpulver von Hypophysenvorderlappen. Im Vorversuch wurde die geringste sicher wirkende Menge festgestellt. Sie betrug 30 mg. Trockenpulver. Sämtliche Kontrolltiere zeigten nach intraperitonealer Injektion einer Aufschwemmung von 30 mg. Hypophysenvorderlappen — Acetontrokkenpulver, injiciert in 2 Portionen, nach 5 Tagen in jedem Ovar ca. 2—3 große Corpora lutea, welche in ihrer Ausbildung denen in normalen reifen Ovarien gleichkamen.

Bei den Hauptversuchen wurden den infantilen Ratten Uteri verschiedener Zyklusstadien implantiert. Anfangs wurde der Uterus gleichzeitig mit der ersten Extraktgabe implantiert. Da aber für die

größere Masse des Uterus langsamere Resorption zu befürchten war, gingen wir bald dazu über, die Uteruseinpflanzung einen Tag vor der ersten Extraktgabe vorzunehmen. Einen Tag nach der Uterusimplantation wurden 15 mg Extrakt gespritzt, am folgenden Tage wieder 15 mg, und 5 Tage nach der ersten Extraktgabe wurde das Versuchstier getötet und die Ovarien histologisch untersucht.

Das Ergebnis dieser Versuche war, daß der Uterus die biologische Wirkung des gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons am Ovar der infantilen Ratte ganz offensichtlich hemmt.

Tabelle IV.

Infant Ratte Nr.	Gewicht derselben	Menge des H.V. Extraktes	Stadium des implantierten Uterus	Ovar der infantilen Ratte nach 5 Tagen
12	45 g	30 mg	Oestrus	keine corpora lutea
16	37	30	Oestrus	1 großes corp. luteum
18	40	30	Oestrus	1 großes corp. luteum
20	40	30	Oestrus	kein corpus luteum
37	39	30	Oestrus	1 kleines corp. luteum
14	46	30	Metoestrus	1 corpus luteum
15	48	30	Metoestrus	1 corpus luteum
17	41	30	Metoestrus	bds. 1 corpus luteum
29	41	30	Prooestrus	1 kl. corpus luteum
30	41	30	Prooestrus	kein corpus luteum
31	40	30	Prooestrus	kein corpus luteum
35	39	30	Prooestrus	kein corpus luteum
36	39	30	Prooestrus	kein corpus luteum
13 x	45	30		3 corpora lutea
32 x	40	30		bds. 2 corpora lutea
33 x	40	30		bds. 2 corpora lutea
34 x	40	30		bds. 2—3 corpora lutea

x = Kontrollen ohne Uterusimplantation.

Wie man an der Tabelle IV sehen kann, hatte z. B. der z. Zt. des Prooestrus entnommene Uterus die beste Wirkung, indem er in vier Fällen die Corpus luteum-Bildung völlig verhinderte und sich nur bei einem Tier ein kleines Corpus luteum zeigte. Von geringerer Wirkung war der im Oestrus dem Spendetier exstirpierte Uterus, während der Metoestrus keine oder nur sehr schwache Wirkung hatte; denn nach seiner Implantation und nachfolgender Injektion des Hypophysenvorderlappen-Acetontrockenpulvers waren in den Ovarien von zwei infantilen Tieren noch je ein Corpus luteum, in einem Falle sogar in beiden Ovarien je ein Corpus luteum zu sehen. Wir sehen somit aus diesen Versuchen, daß der Uterus nicht allein auf die Hormonsekretion der Hypophyse direkt verhindernd einwirkt, sondern, daß sich seine Wirkung höchst wahrscheinlich quantitativ auf das Hormon des Hypophysenvorderlappens selbst im Sinne einer Abschwächung, wenn

nicht gar Paralysierung seiner biologischen Funktion auswirkt. Enthält aber der Uterus zur Zeit des Prooestrus den wirksamen Stoff in stärkster Konzentration, so läßt sich daraus schließen, daß er im Kreislauf nicht oder in nicht wirksamer Konzentration vorhanden ist, das Hypophysenhormon demzufolge seine Wirksamkeit am Ovar am besten entfalten und den Follikel zur Reife bringen kann. Im Oestrus beginnt offenbar eine Abnahme dieses Stoffes im Uterus, die im Metoestrus am ausgesprochensten ist. Es läßt sich daraus schließen, daß, wenn der Stoff im Uterus nicht mehr vorhanden ist, er ins Blut übergegangen ist und dort nun seine hemmende Wirkung auf das gonadotrope Hypophysenvorderlappenhormon entfaltet. Es ließe sich also auf diesem Wege das Zustandekommen des Zyklus bei der Ratte erklären, indem das von der Hypophyse in konstanter Menge gebildete Hormon durch die Wirksamkeit des Uterushormons periodisch reguliert wird.

Mahnert und andere haben darauf hingewiesen, daß das Follikelhormon ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Hypophyse ausübe. Man könnte nun annehmen, daß diese hemmende Wirkung in unseren Versuchen lediglich auf der Wirkung des im Uterus nachgewiesenen Follikelhormons beruhe. Daß dem aber nicht so ist, läßt sich leicht durch den Befund erweisen, daß nicht der Metoestrusuterus, der gemäß Versuch 2 den größten Follikelhormongehalt aufweist, die größte hemmende Wirkung entfaltet, sondern gerade der Prooestrusuterus, der doch relativ am wenigsten Follikelhormon enthält. Außerdem konnten Hauptstein, ferner Hohlweg und Dohrn zeigen, daß zur Verhinderung von Eireifung weit größere Mengen von Follikelhormon nötig sind, als diese im Rattenuterus von uns ermittel worden sind.

Zusammenfassung.

1. Der Uterus der reifen Ratte enthält Follikelhormon in Mengen von ½—1 R. E. pro 1 Organ. Der Follikelhormongehalt ist am größten im Metoestrus. Das im Uterus gefundene Follikelhormon wird wahrscheinlich dort nur gespeichert bzw. ausgeschieden, nicht gebildet.
2. Nach der Uterusexstirpation zeigen sich am Scheidenzyklus in den ersten drei Monaten keine Veränderungen. Die Ovarien zeigen aber gesteigerte Follikelreifung und sehr viele Corpora lutea. Später, 6—8 Monate nach Uterusexstirpation, kommt es zu Zyklusveränderungen, teils im Sinne einer Verkürzung des brunstfreien Intervalls mit sehr vielen Corpora lutea im Ovar, teils zu verlängertem brunstfreien Intervall, als Folge einer beginnenden Degeneration der Ovarien. Die Degeneration ist wahrscheinlich als Ausdruck verminderter hormonaler Tätigkeit des Hypophysenvor-

derlappens anzusehen. Die von anderen beschriebene Vermehrung des Zwischengewebes scheint uns durch Reste rückgebildeter Corpora lutea vorgetäuscht zu sein.

3. Die Hypophysen von uterusexstirpierten Ratten haben eine schwächere luteinisierende Wirkung als die Hypophysen normaler Tiere. Es wird dies so gedacht, daß sie weniger Hormon enthalten, offenbar, weil der Stoff fehlt, der die Ausschüttung des Hormons verhindert, oder zum mindesten regelt. Die bei 2 Tieren nach 8 Monaten beobachtete Degeneration der Ovarien könnte auf eine primäre Degeneration der Hypophyse zurückzuführen sein.
4. Der Uterus geschlechtsreifer Tiere hemmt die Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes am Ovar, und zwar in verschiedenen Zyklusstadien in verschiedener Stärke. Der zur Zeit des Prooestrus dem Spendertier entnommene Uterus hemmt die Wirkung des Extraktes am stärksten, der zur Zeit des Metoestrus entnommenen am wenigsten. Durch den verschiedenen Gehalt des Uterus an hemmendem Stoff in den verschiedenen Zyklusstadien ist vielleicht das Zustandekommen des Zyklus bei der normalen Ratte bedingt.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Hauptstein für die Ueberlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei ihrer Ausfertigung meinen aufrichtigen Dank aus.

Literaturverzeichnis.

B. Aschner: Arch. Gyn. 124.
Burghardt: Zbl. 43.
Erdmann: Zbl. Gyn. 1927.
Fellner: Sammlung klin. Vorträge 1908.
— Pflügers Archiv 231.
Franck R. T. u. Goldberger: Journal of the American Med.-Assoc. 1926.
Franz: Archiv Gyn. 1907.
Grammatikati ref. Zbl. 1889.
Hauptstein: Endokrinologie, Bd. 13.
Hoffmann: ZBl. Gyn. 1932.
Holzbach: Arch. Gyn. 80.
P. Jung: Schweiz. med. Wschr. 1928.
Keitler: Mon. schr. Gebh. u. Gyn. 20 (1904).
Kok T.: Arch. Gyn. 141.
Lindig: Arch. Gyn. 120.
Loeb: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 1923.
Mahnert: ZBl. Gyn. 1932
Maxwell: Journal of the Americ. med. Assoc. Bd. 83 ref. Ber. Gyn. 1925.
Mandl u. Bürger: Leipzig und Wien 1907.
Pankow: Münch. med. Wochschr. 1909.
Parfenoff: Monatschr. f. Gebh. u. Gyn. 88
Opitz: Zit. nach Perfenoff.
Schulcz: Arch. Gyn. 152.
Siegert: Arch. Gyn. 152.
Takakusu: Arch. f. mikr. Anat. 102.
Vineberg: ref. Zbl. Gyn. 1916.
Watrin M. u. H. Brabant: Archives des Biol. 1932.
Wyserbeck u. de Joungh: ref. Ber. Gyn. 13.
Winter: Arch. f. Gyn. 150.

Lebenslauf.

Erwin Bühler, geb. am 7. Juli 1910 zu Lahr i. B. als Sohn des Fabrikanten Emil Bühler und seiner Ehefrau Emilie geb. Bittenbring.

Besuch der Volksschule von Ostern 1917 bis Herbst 1920. Besuch des humanistischen Gymnasiums zu Lahr i. B. von Herbst 1920 bis Ostern 1929. Medizinische Vorprüfung Herbst 1931. Medizinisches Staatsexamen Herbst 1934.